

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Losartan/Hydrochlorothiazide Krka 50 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Losartan/Hydrochlorothiazide Krka 100 mg/25 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Losartan/Hydrochlorothiazide Krka 50 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter:

En filmdragerad tablett innehåller 50 mg losartankalium motsvarande 45,76 mg losartan och 12,5 mg hydroklortiazid.

Hjälpämne med känd effekt: laktos 59,98 mg/tablett.

Losartan/Hydrochlorothiazide Krka 100 mg/25 mg filmdragerade tabletter:

En filmdragerad tablett innehåller 100 mg losartankalium motsvarande 91,52 mg losartan och 25 mg hydroklortiazid.

Hjälpämne med känd effekt: laktos 119,95 mg/tablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Losartan/Hydrochlorothiazide Krka 50 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter:

Tabletterna är gula, ovala, något bikonvexa, filmdragerade tabletter med brytskåra på ena sidan. Tablettstorlek: 6 mm x 12 mm (oval form), tjocklek 3,8 – 4,7 mm. Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan bara för att underlätta nedsväljning.

Losartan/Hydrochlorothiazide Krka 100 mg/25 mg filmdragerade tabletter:

Tabletterna är gula, ovala, något bikonvexa, filmdragerade tabletter, tablettstorlek: 8 mm x 15 mm, tjocklek 5,1 – 6,1 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Losartan/Hydrochlorothiazide Krka är indicerat för behandling av essentiell hypertoni hos patienter med otillräcklig blodtryckskontroll med losartan eller hydroklortiazid i monoterapi.

4.2 Dosering och administreringsätt

Hypertoni

Losartan och hydroklortiazid ska inte användas som inledande behandling, utan hos patienter med otillräcklig blodtryckskontroll vid behandling med losartankalium eller hydroklortiazid i monoterapi.

Dostitrering med de individuella komponenterna (losartan och hydroklortiazid) rekommenderas.

När det anses kliniskt lämpligt kan ett direkt byte från monoterapi till den fasta kombinationen övervägas hos patienter med otillräcklig blodtryckskontroll.

Vanlig underhållsdos av Losartan/Hydrochlorothiazide Krka är en tablett Losartan/Hydrochlorothiazide Krka 50 mg/12,5 mg (losartan 50 mg/hydroklortiazid 12,5 mg) en gång dagligen. För de patienter som inte svarar tillräckligt på Losartan/Hydrochlorothiazide Krka 50 mg/12,5 mg kan dosen ökas till en tablett Losartan/Hydrochlorothiazide Krka 100 mg/25 mg (losartan 100 mg/hydroklortiazid 25 mg) en gång dagligen. Den maximala dosen är en tablett Losartan/Hydrochlorothiazide Krka 100 mg/25 mg en gång dagligen. Blodtryckssänkande effekt uppnås vanligen inom 3 till 4 veckor efter påbörjad behandling. Losartan/Hydrochlorothiazide Krka 100/12,5 mg (losartan 100 mg/HCTZ 12,5 mg) finns tillgängligt för patienter vars dos titrerats till 100 mg losartan och som kräver ytterligare blodtryckskontroll.

Patienter med nedsatt njurfunktion och patienter i hemodialys

Ingen initial dosjustering är nödvändig hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (dvs. kreatininclearance 30-50 ml/min). Losartan- och hydroklortiazidtabletter rekommenderas inte till patienter som genomgår hemodialys. Losartan/hydroklortiazid-tabletter ska inte användas hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (dvs. kreatininclearance < 30 ml/min) (se avsnitt 4.3).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Losartan/Hydrochlorothiazide Krka är kontraindicerat hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Patienter med minskad blodvolym

Salt- och/eller vätskebrist bör korrigeras före behandling med losartan/hydroklortiazid-tabletter.

Äldre

Dosjustering är vanligtvis inte nödvändig hos äldre.

Pediatrik population

Data på barn och ungdomar (< 18 år) saknas. Losartan/hydroklortiazid bör därför inte ges till barn och ungdomar.

Administreringssätt

Losartan/Hydrochlorothiazide Krka kan användas tillsammans med andra blodtryckssänkande läkemedel (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1).

Losartan/Hydrochlorothiazide Krka tabletter ska sväljas tillsammans med ett glas vatten.

Losartan/Hydrochlorothiazide Krka kan tas med eller utan föda.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, sulfonamidderivat (som hydroklortiazid) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Terapieresistent hypokalemi eller hyperkalcemi
- Kraftigt nedsatt leverfunktion; gallstas och gallvägsobstruktion
- Refraktär hyponatremi
- Symtomatisk hyperurikemi/gikt
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6)
- Kraftigt nedsatt njurfunktion (dvs. kreatininclearance < 30 ml/min)
- Anuri
- Samtidig användning av Losartan/Hydrochlorothiazide Krka och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Losartan

Angioödem

Patienter med angioödem i anamnesen (svullnad av ansikte, läppar, svalg och/eller tunga) bör följas noggrant (se avsnitt 4.8).

Hypotoni vid elektrolyt-/vätskerubbningar

Symtomatisk hypotoni, särskilt efter den första dosen, kan förekomma hos patienter med vätske- och/eller saltbrist på grund av kraftig diuretikabehandling, saltreducerad kost, diarré eller kräkningar. Innan behandling med Losartan/Hydrochlorothiazide Krka påbörjas bör dessa tillstånd korrigeras (se avsnitt 4.2 och 4.3).

Elektrolytrubbningar

Elektrolytrubbningar är vanliga hos patienter med nedsatt njurfunktion, med eller utan diabetes, och bör åtgärdas. Plasmakoncentrationer av kalium och kreatininclearance bör därför följas noggrant, särskilt hos patienter med hjärtsvikt och ett kreatininclearance mellan 30-50 ml/min. Samtidig användning av kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement, saltersättningsmedel som innehåller kalium eller andra läkemedel som kan medföra ökning av kaliumkoncentrationen i serum (t.ex. läkemedel som innehåller trimetoprim) tillsammans med losartan/hydroklortiazid rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Nedsatt leverfunktion

Baserat på farmakokinetisk data som visar signifikant ökade plasmakoncentrationer av losartan hos cirrotiska patienter, bör Losartan/Hydrochlorothiazide Krka användas med försiktighet hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion i anamnesen. Terapeutisk erfarenhet med losartan hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion saknas. Losartan/Hydrochlorothiazide Krka är därför kontraindicerat hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2, 4.3 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Som en följd av att man hämmar renin-angiotensin-aldosteronsystemet, har förändringar av njurfunktionen inklusive njursvikt rapporterats (framför allt hos patienter vars njurfunktion huvudsakligen är beroende av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet t ex patienter med svår hjärtsvikt eller underliggande njursjukdom). Liksom för andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet, har ökning i S-urea och S-kreatinin rapporterats hos patienter med bilateral njurartärstenos eller njurartärstenos vid en kvarvarande njure. Dessa njurfunktionsförändringar kan vara reversibla vid utsättande av behandlingen. Losartan bör användas med försiktighet hos patienter med bilateral njurartärstenos eller njurartärstenos vid en kvarvarande njure.

Njurtransplantation

Erfarenhet saknas hos patienter som nyligen genomgått en njurtransplantation.

Primär hyperaldosteronism

Patienter med primär aldosteronism svarar vanligtvis inte på antihypertensiva läkemedel som verkar genom hämning av renin-angiotensin-systemet. Behandling med Losartan/Hydrochlorothiazide Krka rekommenderas därför inte.

Kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom

Liksom med alla antihypertensiva läkemedel, skulle en hjärtinfarkt eller stroke kunna utlösas av en överdriven blodtryckssänkning hos patienter med ischemisk kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom.

Hjärtsvikt

Hos patienter med hjärtsvikt, med eller utan nedsatt njurfunktion, finns det (som för andra läkemedel som påverkar renin-angiotensinsystemet) en risk för allvarlig arteriell hypotoni och (ofta akut) nedsatt njurfunktion.

Aorta- och mitralisklaffstenos, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Liksom med andra vasodilaterande läkemedel bör försiktighet iakttas vid behandling av patienter med aorta- eller mitralisklaffstenos, eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Intestinalt angioödem

Intestinalt angioödem har rapporterats hos patienter som behandlas med angiotensin II receptorantagonister, inklusive losartan (se avsnitt 4.8). Dessa patienter uppvisade följande symtom: buksmärtor, illamående, kräkningar och diarré. Symtomen försvann efter utsättning av angiotensin II-receptorantagonister. Om intestinalt angioödem diagnostiseras ska behandlingen med losartan avbrytas och lämplig monitorering påbörjas tills symtomen helt försvunnit.

Etniska skillnader

Liksom för ACE-hämmare verkar losartan och andra angiotensinantagonister inte sänka blodtrycket lika effektivt hos svarta människor som hos icke-svarta, möjligen beroende på en högre prevalens av tillstånd med låg reninivå hos den svarta hypertensiva populationen.

Graviditet

Behandling med angiotensin II-antagonister bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-antagonist anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, byta till alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med angiotensin II-antagonist avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS via kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

Hydroklortiazid

Hypotoni och salt-/vätskerubbning

Liksom med all blodtryckssänkande behandling, kan symtomatisk hypotoni uppträda hos vissa patienter. Patienter bör uppmärksammas för kliniska tecken på rubbningar i vätske- eller elektrolytbalansen t ex vätskebrist, hyponatremi, hypokloremisk alkalos, hypomagnesemi eller hypokalemi vilket kan förekomma under tillstötande diarré eller kräkningar. Regelbundna kontroller av serumelektrolyter bör utföras med lämpliga intervall hos dessa patienter. Hyponatremi kan förekomma hos ödematösa patienter i samband med väderlek med höga temperaturer.

Metabola och endokrina effekter

Tiazidbehandling kan försämra glukostoleransen. Dosjustering av diabetesläkemedel inklusive insulin kan erfordras (se avsnitt 4.5). Latent diabetes mellitus kan bli manifest under tiazidbehandling.

Tiazider kan minska urinutsöndringen av kalcium och orsaka intermittenta och lätt förhöjda kalciumvärden i serum. Tydlig hyperkalcemi kan vara tecken på latent hyperparatyroidism. Tiazidbehandling bör sättas ut innan test avseende paratyroideafunktion utförs.

Tiazider kan vara förenade med förhöjda kolesterol- och triglyceridvärden.

Tiazider kan hos vissa patienter framkalla hyperurikemi och/eller gikt. Då losartan minskar urinsyranivåerna, kan losartan i kombination med hydroklortiazid minska diuretika-inducerad hyperurikemi.

Nedsatt leverfunktion

Tiazider bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion eller progressiv leversjukdom, då det kan orsaka intrahepatisk kolestas och då mindre förändringar i vätske- och

elektrolytbalansen kan framkalla leverkoma. Losartan/Hydrochlorothiazide Krka är kontraindicerat hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Hos patienter som behandlas med tiazider kan överkänslighetsreaktioner inträffa oavsett om anamnes på allergi eller bronkialastma finns. Försämring eller aktivering av systemisk lupus erytematosus (SLE) har rapporterats vid användning av tiazider.

Icke-melanom hudcancer

En ökad risk för icke-melanom hudcancer (NMSC) [basalcellscancer (BCC) och skivepitelcancer (SCC)] vid exponering för ökande kumulativ dos av hydroklortiazid (HCTZ) har setts i två epidemiologiska studier som baserats på det danska nationella cancerregistret. Fotosensibiliserande effekter av HCTZ kan fungera som en möjlig mekanism för NMSC.

Patienter som tar HCTZ ska informeras om risken för NMSC och rådats att regelbundet kontrollera om nya lesioner uppkommit på huden, och genast rapportera alla misstänkta hudlesioner. Patienter bör rekommenderas möjliga förebyggande åtgärder såsom begränsad exponering för solljus och UV-strålar och, vid exponering, tillräckligt skydd för att minimera risken för hudcancer. Misstänkta hudlesioner ska genast undersökas och undersökning ska eventuellt inbegripa histologiska undersökningar av biopsier. Användningen av HCTZ kan också behövas övervägas på nytt för patienter som tidigare drabbats av NMSC (se även avsnitt 4.8).

Akut respiratorisk toxicitet

Mycket sällsynta allvarliga fall av akut respiratorisk toxicitet, inklusive akut andnödssyndrom (ARDS), har rapporterats efter intag av hydroklortiazid. Lungödem utvecklas vanligtvis inom några minuter till timmar efter intag av hydroklortiazid. Till tidiga symtom hör dyspné, feber, försämrad lungfunktion och hypotoni. Om diagnosen akut andnödssyndrom misstänks ska Losartan/Hydrochlorothiazide Krka sättas ut och lämplig behandling sättas in. Hydroklortiazid ska inte ges till patienter som tidigare drabbats av akut andnödssyndrom efter intag av hydroklortiazid.

Choroidal effusion, akut myopi och sekundärt trångvinkelglaukom

Sulfonamid- eller sulfonamidderivat-läkemedel kan orsaka en idiosynkratisk reaktion som resulterar i choroidal effusion med synfältsdefekt, övergående myopi och akut trångvinkelglaukom. Symtomen inkluderar snabbt försämrad synskärpa eller okulär smärta som vanligtvis uppkommer inom timmar till veckor efter behandlingsstart. Obehandlad akut trångvinkelglaukom kan leda till permanent synförlust. Den primära behandlingen är att sätta ut läkemedlet så snart som möjligt. Omedelbar medicinsk eller kirurgisk behandling kan behöva övervägas om det intraokulära trycket förblir okontrollerat. Riskfaktorer för att utveckla akut trångvinkelglaukom kan inkludera tidigare sulfonamid- eller penicillinallergi.

Losartan/Hydrochlorothiazide Krka innehåller laktos. Patienter med sällsynta ärftliga tillstånd såsom galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktos malabsorption bör inte använda detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Losartan

Rifampicin och flukonazol har visats reducera nivåerna av aktiv metabolit. Den kliniska betydelsen av dessa interaktioner har inte utvärderats.

Liksom för andra läkemedel som blockerar angiotensin II-systemet eller dess effekter, kan samtidig användning av kaliumsparande läkemedel (t.ex. spironolakton, triamteren och amilorid), kaliumsupplement, saltersättningsmedel som innehåller kalium eller andra läkemedel som kan medföra ökningar av kaliumkoncentrationen i serum (t.ex. läkemedel som innehåller trimetoprim), medföra ökningar av kaliumkoncentrationen i serum. Samtidig behandling rekommenderas inte.

Liksom för andra läkemedel som påverkar utsöndringen av natrium, kan utsöndringen av litium reduceras. Vid samtidig behandling med litiumsalt och angiotensin II-antagonister bör därför litiumnivån i serum följas noggrant.

När angiotensin II-antagonister ges samtidigt med NSAID (dvs. selektiva COX-2-hämmare, acetylsalicylsyra vid antiinflammatoriska doser) och icke-selektiva NSAID kan den antihypertensiva effekten försvagas. Samtidig användning av angiotensin II-antagonister eller diuretika tillsammans med NSAID kan leda till en ökad risk för försämrad njurfunktion, inklusive möjlig akut njursvikt och en ökning av kalium i serum, särskilt hos patienter med redan nedsatt njurfunktion. Kombinationen skall ges med försiktighet, särskilt hos äldre. Patienterna ska vara adekvat hydrerade och man bör överväga uppföljning av njurfunktionen efter insättandet av samtidig behandling och regelbundet därefter.

Hos vissa patienter med njurfunktionsnedsättning som behandlas med NSAID, inkluderande selektiva cyklooxygenas-2-hämmare (COX-2-hämmare), kan samtidig behandling med angiotensin II-antagonister resultera i ytterligare försämring av njurfunktionen. Dessa effekter är vanligtvis reversibla.

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Substanser som inducerar hypotoni såsom tricykliska antidepressiva, antipsykotika, baklofen, amifostin: samtidig användning av dessa läkemedel som sänker blodtrycket, som huvudsaklig effekt eller biverkning, kan öka risken för hypotoni.

Grapefruktjuice innehåller komponenter som hämmar CYP450 enzymer och kan minska koncentrationen av den aktiva metaboliten av losartan vilket kan leda till minskad terapeutisk effekt. Intag av grapefruktjuice ska undvikas under tiden man tar losartan/hydroklortiazid tabletter.

Hydroklortiazid

Följande läkemedel kan interagera med tiaziddiuretika om de ges samtidigt:

Alkohol, barbiturater, narkotika eller antidepressiva
Förstärkning av ortostatisk hypotoni kan uppträda.

Antidiabetika (perorala och insulin)

Behandling med en tiazid kan påverka glukostoleransen. Dosjustering av det antidiabetiska läkemedlet kan krävas. Metformin bör användas med försiktighet då det finns risk för att laktacidosis utlöses genom en eventuell funktionell njurinsufficiens knuten till hydroklortiazid.

Andra blodtryckssänkande läkemedel
Additiv effekt.

Kolestyramin och kolestipolhartser

Absorptionen av hydroklortiazid minskar i närvaro av hartser för anjonbyte. Enkeldoser av endera kolestyramin eller kolestipolhartser binder hydroklortiazid och minskar absorptionen i gastrointestinaltrakten med upp till 85 % respektive 43 %.

Kortikosteroider, ACTH

Förstärker elektrolytbrist, särskilt hypokalemi.

Pressoraminer (t ex adrenalin)

Svaret på pressoraminer kan eventuellt minska men inte tillräckligt för att förhindra deras användning.

Icke-polariserande muskelrelaxantia (t ex tubocurarin)

Svaret på muskelrelaxantia kan möjligen öka.

Litium

Diuretika minskar renalt clearance för litium och ökar risken för litiumtoxicitet; samtidig användning rekommenderas inte.

Läkemedel för behandling av gikt (t ex probenecid, sulfinpyrazon och allopurinol)

Dosjustering av den urinsyradrivande behandlingen kan vara nödvändig eftersom hydroklortiazid kan höja nivån av urinsyra i serum. Höjd dos av probenecid eller sulfinpyrazon kan vara nödvändig. Samtidig användning av tiazider kan leda till ökad incidens av överkänslighetsreaktioner mot allopurinol.

Antikolinergika (t ex atropin, biperiden)

Kan leda till ökad biotillgänglighet för tiazid-diuretika genom minskad gastrointestinal motilitet och ventrikeltömningshastighet.

Cytotoxiska läkemedel (t ex cyklofosfamid, metotrexat)

Tiazider kan minska den renala utsöndringen av cytotoxiska läkemedel och potentiera deras myelosuppressiva effekt.

Salicylater

I fall av höga doser salicylater kan hydroklortiazid förstärka salicylats toxiska effekt på det centrala nervsystemet.

Metyldopa

Enskilda fall av hemolytisk anemi har förekommit vid samtidig användning av hydroklortiazid och metyldopa.

Ciklosporin

Samtidig behandling med ciklosporin kan öka risken för hyperurikemi och giktliknande komplikationer.

Digitalisglykosider

Tiazid-inducerad hypokalemi eller hypomagnesemi kan leda till digitalisinducerade hjärtarytmier.

Läkemedel som påverkas av störningar i serumkalium

Regelbunden uppföljning av serumkalium och EKG rekommenderas när losartan/hydroklortiazid ges tillsammans med läkemedel som påverkas av förändringar i kaliumnivån i serum (t ex digitalisglykosider, antiarytmika) och följande läkemedel (inkluderar vissa antiarytmika) som kan leda till torsade de pointes (ventrikulär takykardi), där hypokalemi är en predisponerande faktor för torsade de pointes:

- klass Ia antiarytmika (t ex kinidin, hydrokinidin, disopyramid)
- klass III antiarytmika (t ex amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- vissa antipsykotiska läkemedel (t ex tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- övriga (t ex bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, terfenadin, vincamin IV).

Kalciumsalter

Tiazid-diuretika kan öka serumkalcium på grund av minskad utsöndring. Om kalciumtillskott måste förskrivas, bör serumkalciumnivåerna följas och utgöra underlag för justering av kalciumdosen.

Läkemedel/laboratorietest interaktioner

På grund av dess effekter på kalciummetabolism kan tiazider interagera med paratyreoideafunctionstest (se avsnitt 4.4).

Karbamazepin

Risk för symtomatisk hyponatremi. Klinisk och biologisk uppföljning krävs.

Joderat kontrastmedel

I fall av diuretikainducerad dehydrering finns en ökad risk för akut njursvikt, särskilt vid höga doser av joderat kontrastmedel. Patienten bör rehydreras innan behandling.

Amfotericin B (parenteral), kortikosteroider, ACTH, laxativ eller glycyrrizin (finns i lakrits)
Hydroklortiazid kan intensifiera elektrolytrubbningar, särskilt hypokalemi.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Angiotensin II-receptorantagonister (AIIRA):

Angiotensin II-antagonister bör inte användas under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4).
Angiotensin II-antagonister är kontraindicerat under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga, men en något ökad risk kan inte uteslutas. Kontrollerade epidemiologiska data saknas för angiotensin II-antagonister men likartade risker kan föreligga för denna läkemedelsgrupp.

Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-antagonister anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet byta till alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med Losartan/Hydrochlorothiazide Krka avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att behandling med Losartan/Hydrochlorothiazide Krka under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi) (se avsnitt 5.3). Om exponering för angiotensin II-antagonister förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle. Spädbarn vars mödrar har använt Losartan/Hydrochlorothiazide Krka bör observeras noggrant med avseende på hypotoni (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Hydroklortiazid:

Erfarenheten av hydroklortiazid användande under graviditet är begränsad, framför allt under den första trimestern. Data från djurstudier är otillräckliga. Hydroklortiazid passerar placentan. Med tanke på den farmakologiska verkningsmekanismen för hydroklortiazid, kan det vid användandet under andra och tredje trimestern störa fetoplacentär perfusion och orsaka fetala och neonatala effekter såsom gulsot, elektrolytrubbningar och trombocytopeni.

Hydroklortiazid ska inte användas vid graviditetsödem, graviditetshypertoni eller havandeskapsförgiftning på grund av risken för minskad plasmavolym och försämrad placentagenomblödning, utan att sjukdomsförloppet påverkas positivt. Hydroklortiazid ska inte användas vid essentiell hypertoni hos gravida kvinnor, förutom vid sällsynta situationer då ingen annan alternativ behandling kan användas.

Amning

Angiotensin II-receptorantagonister (AIIRA):

Ingen information angående användning av Losartan/Hydrochlorothiazide Krka under amning finns tillgänglig. Hydroklortiazid utsöndras i bröstmjölk. Losartan/Hydrochlorothiazide Krka rekommenderas därför inte vid amning. Alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil är att föredra under amning, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Vid bilkörning eller användning av maskiner bör det dock tas i beaktande att yrsel och sömnhet tillfälligt kan förekomma vid antihypertensiv behandling. Speciellt vid inledande behandling eller vid dosökning.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna presenteras inom organklass och frekvensområde enligt följande indelning:

Mycket vanliga: $\geq 1/10$

Vanliga: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Mindre vanliga: $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$

Sällsynta: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$

Mycket sällsynta: $< 1/10\ 000$

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

I kliniska studier med losartankalium och hydroklortiazid, har inga biverkningar som är specifika för kombinationen observerats. Biverkningar har varit begränsade till de som har observerats tidigare med losartankalium och/eller hydroklortiazid.

I kontrollerade kliniska studier på essentiell hypertoni, var yrsel den enda biverkningen som rapporterades som läkemedelsrelaterad och som förekom med en högre incidens än placebo hos $\geq 1\%$ hos patienter behandlade med losartan och hydroklortiazid.

Utöver dessa biverkningar har följande ytterligare biverkningar rapporterats efter godkännandet:

Organklass	Biverkning	Frekvens
Lever och gallvägar	hepatit	sällsynta
Undersökningar	hyperkalemi, stegring av S-ALAT	sällsynta

De biverkningar som har observerats med de enskilda komponenterna och vilka kan vara potentiella biverkningar med losartankalium/hydroklortiazid är följande:

Losartan

Följande biverkningar har rapporterats för losartan i kliniska studier och vid uppföljning efter godkännande:

Organklass	Biverkning	Frekvens
Blodet och lymfsystemet	anemi, Henoch-Schönleins purpura, ekkymos, hemolys	mindre vanliga
	trombocytopeni	ingen känd frekvens
Hjärtat	hypotoni, ortostatisk hypotoni, sternalgi, angina pectoris, AV-block grad II, cerebrovaskulär händelse, hjärtinfarkt, palpitationer, arytmier (förmaksflimmer, sinus-bradykardi, takykardi, kammartakykardi, ventrikelflimmer)	mindre vanliga
Öron och balansorgan	vertigo, tinnitus	mindre vanliga
Ögon	dimsyn, brännande/stickande känsla i ögat, konjunktivit, minskad synskärpa	mindre vanliga
Magtarmkanalen	buksmärtor, illamående, diarré, dyspepsi	vanliga
	förstoppning, dentalsmärtor, muntorrhet, flatulens, gastrit, kräkningar, förstoppning	mindre vanliga
	Intestinalt angioödem	sällsynt
	pankreatit	ingen känd frekvens
	asteni, trötthet, bröstsmärta	vanliga

Organklass	Biverkning	Frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	ansiktsödem, ödem, feber	mindre vanliga
	influensaliknande symtom, sjukdomskänsla	ingen känd frekvens
Lever och gallvägar	onormal leverfunktion	ingen känd frekvens
Immunsystemet	överkänslighet: anafylaktiska reaktioner, angioödem inkluderande svullnad av larynx och glottis orsakande luftvägsobstruktion och/eller svullnad av ansikte, läppar, svalg och/eller tunga (vissa av patienterna som upplevde angioödem hade tidigare haft denna biverkning vid behandling med andra läkemedel inklusive ACE-hämmare)	sällsynta
Metabolism och nutrition	anorexi, gikt	mindre vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	muskelkramp, ryggvärk, smärta i ben, myalgi	vanliga
	smärta i armar, ledsvullnad, smärta i knän, muskuloskeletal smärta, smärta i axel, stelhet, artralgi, artrit, koxalgi, fibromyalgi, muskelsvaghet	mindre vanliga
	rabdomyolys	ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk, yrsel	vanliga
	nervositet, parestesier, perifer neuropati, tremor, migrän, synkope	mindre vanliga
	dysgeusi	ingen känd frekvens
Psykiska störningar	insomni	vanliga
	ängslan, ångestsyndrom, paniksyndrom, förvirring, depression, förändrat drömmönster, sömnstörningar, somnolens, nedsatt minnesförmåga	mindre vanliga
Njurar och urinvägar	nedsatt njurfunktion, njursvikt	vanliga
	nokturi, frekventa urintömningar, urinvägsinfektion	mindre vanliga
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	minskad libido, erektil dysfunktion/impotens	mindre vanliga
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	hosta, övre luftvägsinfektion, nästäppa, sinuit, besvär med bihålorna	vanliga
	svalgbesvär, faryngit, laryngit, dyspné, bronkit, epistaxis, rinit, andnöd	mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad	alopeci, dermatit, torr hud, erytem, flush, fotosensibilitet, pruritus, utslag, urtikaria, svettningar	mindre vanliga
Blodkärl	vaskulit	mindre vanliga
	dosrelaterade ortostatiska effekter	ingen känd frekvens
Undersökningar	hyperkalemi, lätt minskning av hematokrit och hemoglobin, hypoglykemi	vanliga
	lätt ökning av S-urea och S-kreatinin	mindre vanliga
	ökning av leverenzym och bilirubin	sällsynta
	hyponatremi	ingen känd frekvens

Hydroklortiazid

Organklass	Biverkning	Frekvens
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Icke-melanom hudcancer (basalcellscancer och skivepitelcancer) ¹	ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet	agranulocytos, aplastisk anemi, hemolytisk anemi, leukopeni, purpura, trombocytopeni	mindre vanliga
Immunsystemet	anafylaktisk reaktion	sällsynta
Metabolism och nutrition	anorexi, hyperglykemi, hyperurikemi, hypokalemi, hyponatremi	mindre vanliga
Psykiska störningar	insomnia	mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	cefalalgi	vanliga
Ögon	övergående dimsyn, xantopsi	mindre vanliga
	choroidal effusion, akut myopi, akut trångvinkelglaukom	ingen känd frekvens
Blodkärll	nekrotiserande angit (vaskulit, kutan vaskulit)	mindre vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	respiratorisk distress inkluderande pneumoni och lungödem	mindre vanliga
	akut andnödssyndrom (ARDS) (se avsnitt 4.4)	mycket sällsynta
Magtarmkanalen	sialoadenit, spasmer, magirritation, illamående, kräkningar, diarré, förstoppning	mindre vanliga
Lever och gallvägar	ikterus (intrahepatisk gallstas), pankreatit	mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad	fotosensibilitet, urtikaria, toxisk epidermal nekrolis	mindre vanliga
	kutan lupus erythematosus	ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv	muskelkramp	mindre vanliga
Njurar och urinvägar	glukosuri, intestinal nefrit, nedsatt njurfunktion, njursvikt	mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	feber, yrsel	mindre vanliga

¹ Icke-melanom hudcancer: Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan HCTZ och NMSC (se även avsnitt 4.4 och 5.1).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Ingen specifik information om behandling av överdosering med Losartan/Hydrochlorothiazide Krka finns tillgänglig. Överdoser behandlas symtomatiskt och stödjande. Behandling med Losartan/Hydrochlorothiazide Krka bör avslutas och patienten övervakas noggrant. Föreslagna åtgärder inkluderar framkallande av kräkning om intaget nyligen gjorts samt korrigering av dehydrering, elektrolyttrubbningar, leverkoma och hypotoni med sedvanliga metoder.

Losartan

Data avseende överdosering hos människa är begränsad. De troligaste tecknen på överdosering torde vara hypotoni och takykardi; bradykardi kan uppkomma från parasympatisk (vagal) stimulering. Om symtomatisk hypotoni skulle förekomma, bör stödjande behandling inledas.

Varken losartan eller den aktiva metaboliten elimineras vid hemodialys.

Hydroklortiazid

De vanligaste tecknen och symtom som observerats är de som orsakats av elektrolytbrist (hypokalemi, hypokloremi, hyponatremi) och dehydrering orsakad av för kraftig diures. Om digitalis administrerats samtidigt kan hypokalemin förstärka hjärtrytmrubbningar.

Det har inte fastslagits i vilken utsträckning hydroklortiazid elimineras genom hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Angiotensin II-antagonister och diuretika, ATC kod: C09DA01

Losartan-Hydroklortiazid

Komponenterna i Losartan/Hydrochlorothiazide Krka har visats ha en additiv effekt på blodtryckssänkningen dvs. sänker blodtrycket mer än de enskilda komponenterna var för sig. Denna effekt är troligen ett resultat av komplementära effekter av de båda komponenterna. Som ett resultat av dess diuretiska effekt ökar hydroklortiazid plasma-renin aktiviteten och aldosteron sekretionen, minskar S-kalium och ökar angiotensin II-nivåerna. Tillförsel av losartan hämmar alla patofysiologiskt relevanta effekter av angiotensin II och kan via hämning av aldosteron bidra till minskning av den kaliumförlust som är förenad med diuretika.

Losartan har visats ge en svag och övergående ökning av utsöndringen av urinsyra. Hydroklortiazid har visats ge en modest ökning av urinsyranivåerna. Kombinationen losartan/hydroklortiazid bidrar till att minska diuretika-inducerad hyperurikemi.

Den blodtryckssänkande effekten kvarstår under 24 timmar. I kliniska studier som pågått under åtminstone ett år bibehölls den blodtryckssänkande effekten vid fortsatt behandling. Trots den signifikanta sänkningen av blodtrycket hade behandlingen med Losartan/Hydrochlorothiazide Krka ingen kliniskt signifikant effekt på hjärtfrekvensen. I kliniska studier, efter 12 veckors behandling med losartan 50 mg/hydroklortiazid 12,5 mg, var dalvärdet för det diastoliska blodtrycket i sittande ställning reducerat med i genomsnitt upp till 13,2 mmHg.

Losartan/Hydrochlorothiazide Krka minskar blodtrycket effektivt hos män och kvinnor, svarta och icke-svarta och hos yngre (< 65 år) och äldre (≥ 65 år) patienter och är effektiv vid alla svårighetsgrader av hypertoni.

Losartan

Losartan är en syntetiskt framställd peroral angiotensin II-receptor (typ AT₁) antagonist. Angiotensin II, en potent vasokonstriktor, är det primärt aktiva hormonet hos renin-angiotensinsystemet och har en central roll i patofysiologin vid hypertoni. Angiotensin II binder till AT₁ receptorn i olika vävnader (t ex vaskulär glatt muskulatur, binjure, njurar och hjärta) och framkallar en rad viktiga fysiologiska effekter, inkluderande vasokonstriktion och aldosteronfrisättning. Angiotensin II stimulerar också cellproliferation hos glatt muskulatur. Losartan blockerar selektivt AT₁-receptorn. *In vitro* och *in vivo* blockerar losartan och dess farmakologiskt aktiva karboxylsyrametabolit E-3174 alla fysiologiskt kända effekter av angiotensin II, oavsett ursprung eller syntesväg.

Losartan har ingen agonistaktivitet och blockerar inte heller andra hormonreceptorer eller jonkanaler som är av betydelse för hjärt-kärlfunktion. Losartan hämmar inte heller ACE (kininas II), det enzym som bryter ner bradykinin. Man förväntar sig därför inte någon ökning av oönskade bradykininmedierade effekter.

Under behandling med losartan resulterade avlägsnande av angiotensin IIs negativa återkoppling av reninfrisättning, i ökad plasma-renin aktivitet (PRA). Ökning av PRA leder till en ökning av angiotensin II i plasma. Trots dessa öknings bibehålls blodtryckssänkande effekt och supression av aldosteronplasmakoncentrationer, vilket indikerar effektiv angiotensin II-receptorblockad. Efter utsättning av losartan, föll PRA och angiotensin II-nivåer till dess utgångsvärden inom 3 dagar.

Både losartan och dess huvudsakliga aktiva metabolit har en större affinitet till AT₁-receptorn än till AT₂-receptorn. Den aktiva metaboliten är 10 till 40 gånger mer aktiv än losartan baserat på viktförhållandet.

I en studie specifikt utformad för att utvärdera förekomsten av hosta hos patienter som behandlades med losartan jämfört med patienter som behandlades med ACE-hämmare, var den rapporterade incidensen hos patienter som fick losartan eller hydroklortiazid likvärdig och signifikant mindre än hos patienter som fick ACE-hämmare. Utöver detta, i en total analys av 16 dubbel-blinda kliniska studier med 4 131 patienter, var incidensen av spontana rapporter på hosta hos patienter som behandlades med losartan likvärdig (3,1 %) jämfört med placebo (2,6 %) eller hydroklortiazid (4,1 %), men där incidensen med ACE-hämmare var 8,8 %.

Hos hypertensiva patienter utan diabetes med proteinuri, ger behandling med losartankalium en signifikant minskning av proteinuri, fraktionerad albuminutsöndring och IgG. Glomerulusfiltrationen bibehålls oförändrad medan filtrationsfraktionen minskar. Losartan ger vanligtvis minskade urinsyranivåer i serum (vanligen <24 µmol/l (< 0,4 mg/dl)) vilket kvarstår vid kronisk behandling.

Losartan har inga effekter på autonoma reflexer och ingen kvarstående effekt på noradrenalin i plasma.

Hos patienter med vänsterkammarhypertrofi gav losartandoser på 25 mg och 50 mg positiva hemodynamiska och neurohormonella effekter karaktäriserade av en hjärtindexökning och sänkningar av pulmonaliskapillär-inkilningstrycket, systemisk kärlresistens, genomsnittligt systemiskt artärblodtryck och hjärtfrekvens samt en minskning av cirkulerande aldosteron och noradrenalinivåer. Förekomsten av hypotoni var dosrelaterad hos dessa hjärtsviktpatienter.

Hypertonistudier

I kontrollerade kliniska studier har behandling med losartan en gång dagligen hos patienter med lätt till måttlig essentiell hypertoni visat statistiskt signifikanta sänkningar i systoliskt och diastoliskt blodtryck. Mätningar av blodtrycket 24 timmar efter dosering jämfört med 5-6 timmar efter dosering

visade blodtryckssänkning över 24 timmar; den naturliga dygnsrytmen bibehölls. Blodtryckssänkning vid slutet av dosintervallet var 70-80 % av den effekt som sågs 5-6 timmar efter dosering.

Utsättning av losartanbehandling hos hypertensiva patienter ledde inte till en hastig blodtrycksstegring ("rebound hypertension"). Trots markanta sänkningar av blodtrycket hade losartan inga kliniskt betydelsefulla effekter på hjärtfrekvensen.

Effekten av losartan är likvärdig hos män och kvinnor samt hos yngre (under 65 års ålder) och äldre hypertensiva patienter.

LIFE studien

The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE)-studien var en randomiserad, trippel-blind studie med aktiv kontroll, hos 9 193 hypertensiva patienter i åldern 55 till 80 år med EKG-dokumenterad vänsterkammerhypertrofi. Patienter randomiserades till losartan 50 mg en gång dagligen eller atenolol 50 mg en gång dagligen. Om målblodtrycket (< 140/90 mmHg) inte uppnåddes, lade man först till hydroklortiazid (12,5 mg) och, om nödvändigt, ökade man losartan- eller atenololdosen till 100 mg en gång dagligen. Andra antihypertensiva läkemedel, med undantag av ACE-hämmare, angiotensin II-antagonister eller β -blockare, lades till om nödvändigt för att uppnå målblodtryck.

Genomsnittlig uppföljningstid var 4,8 år.

Det primära effektmåttet var sammansatt av kardiovaskulär morbiditet och mortalitet mätt som en minskning av den kombinerade incidensen av dödlighet i hjärt-kärlsjukdom, stroke och hjärtinfarkt. Blodtrycket sänktes signifikant till likvärdiga nivåer i de båda grupperna. Behandling med losartan resulterade i en riskreduktion på 13,0 % ($p = 0,021$, 95 % konfidensintervall 0,77-0,98) jämfört med atenololbehandling hos patienter med det sammansatta effektmåttet. Resultatet berodde huvudsakligen på en signifikant reduktion av strokeincidensen. Behandling med losartan gav en riskreduktion för stroke med 25 % jämfört med atenololbehandling ($p = 0,001$, 95 % konfidensintervall 0,63-0,89). Antal fall av död i hjärt-kärlsjukdom och hjärtinfarkt skiljde sig inte signifikant mellan behandlingsgrupperna.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati.

Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid är ett tiaziddiuretikum. Mekanismen för den blodtryckssänkande effekten av tiazider är inte helt känd. Tiazider påverkar njurtubulis förmåga att reabsorbera elektrolyter och ökar utsöndringen av natrium och klorid i ungefär samma omfattning. Den diuretiska effekten av hydroklortiazid leder till minskad plasmavolym, ökad plasma-reninaktivitet och ökad aldosteronsekretion, vilket innebär ökade förluster av kalium och bikarbonat i urinen samt minskat S-kalium. Renin-aldosteron-effekten medieras av angiotensin II, vilket innebär att samtidig administrering av en angiotensin II-receptorantagonist tenderar att motverka tiazidmedierad sänkning av kaliumnivån i plasma.

Efter peroralt intag börjar den diuretiska effekten inom 2 timmar, når sitt högsta värde inom 4 timmar och kvarstår under cirka 6 till 12 timmar. Den blodtryckssänkande effekten kvarstår under 24 timmar.

Icke-melanom hudcancer:

Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan HCTZ och NMSC. I en studie ingick en population som bestod av 71 533 fall av BCC och 8 629 fall av SCC matchade mot 1 430 833 respektive 172 462 populationskontroller. Hög användning av HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulativt) associerades med en justerad oddskvot på 1,29 (95 % KI: 1,23–1,35) för BCC och 3,98 (95 % KI: 3,68–4,31) för SCC. Ett tydligt kumulativt dos-responssamband sågs för både BCC och SCC. En annan studie visade på ett möjligt samband mellan läppcancer (SCC) och exponering för HCTZ: 633 fall av läppcancer matchades med 63 067 populationskontroller, med hjälp av en riskinställd provtagningsstrategi. Ett kumulativt dos-responsförhållande påvisades med en justerad oddskvot på 2,1 (95 % KI: 1,7–2,6) som steg till en oddskvot på 3,9 (3,0–4,9) för hög användning ($\sim 25\,000$ mg) och en oddskvot på 7,7 (5,7–10,5) för den högsta kumulativa dosen ($\sim 100\,000$ mg) (se även avsnitt 4.4).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Losartan

Efter peroral administrering absorberas losartan väl och genomgår första passage-metabolism, varvid en aktiv karboxylsyrametabolit och andra inaktiva metaboliter bildas. Den systemiska biotillgängligheten för losartan tabletter är cirka 33 %. Maximal plasmakoncentration av losartan och dess aktiva metabolit uppnås inom cirka en respektive 3-4 timmar. Man såg ingen kliniskt signifikant effekt på plasmakoncentrationen av losartan vid administrering tillsammans med en standardiserad måltid.

Distribution

Losartan

≥ 99 % av såväl losartan som dess aktiva metabolit binds till plasmaprotein, huvudsakligen albumin. Distributionsvolymen av losartan är 34 liter. Studier på råttor tyder på att losartan passerar blod-hjärnbarriären dåligt, om något alls.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid passerar över placentabarriären men inte blod-hjärnbarriären samt utsöndras i bröstmjolk.

Biotransformation

Losartan

Cirka 14 % av given intravenös eller peroral dos losartan omvandlas till den aktiva metaboliten. Efter intravenös eller peroral tillförsel av radioaktivt märkt (^{14}C) losartankalium, hör cirkulerande radioaktivitet i plasma huvudsakligen från losartan och dess aktiva metabolit. Minimal omvandling av losartan till dess aktiva metabolit sågs hos cirka 1 % av de studerade individerna.

Utöver den aktiva metaboliten, bildas också inaktiva metaboliter, inkluderande två huvudsakliga metaboliter som bildas genom hydroxylering av butyl-sidokedjan och en mindre förekommande metabolit, en N-2 tetrazolglukuronid.

Elimination

Losartan

Plasma clearance för losartan och dess aktiva metabolit är cirka 600 ml/min respektive 50 ml/min. Renalt clearance för losartan och dess aktiva metabolit är cirka 74 ml/min respektive 26 ml/min. Cirka 4 % av en peroral dos utsöndras oförändrad i urinen och cirka 6 % utsöndras som aktiv metabolit i urinen. Farmakokinetiken för losartan och dess aktiva metabolit är linjär vid oral dosering med losartankalium upp till 200 mg.

Efter peroral administrering avklingar plasmakoncentrationerna för losartan och dess aktiva metabolit multiexponentiellt med en terminal halveringstid på cirka 2 respektive 6-9 timmar. Vid dosering 100 mg dagligen ackumuleras varken losartan eller dess aktiva metabolit signifikant i plasma.

Utsöndringen av losartan och dess metaboliter via både urinen och gallan bidrar till elimineringen. Efter tillförsel av en peroral dos av radioaktivt märkt (^{14}C) losartan i människa, återfinns cirka 35 % av radioaktiviteten i urinen och 58 % i feces.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid metaboliseras inte men elimineras snabbt via njuren. När man följt plasmanivåer under minst 24 timmar, har man sett att plasmahalveringstiden har varierat mellan 5,6 till 14,8 timmar. Minst 61 % av den perorala dosen elimineras oförändrad inom 24 timmar.

Speciella patientgrupper

Losartan-Hydroklortiazid

Plasmakoncentrationerna av losartan och dess aktiva metabolit och absorptionen av hydroklortiazid skiljer sig inte signifikant mellan äldre och yngre patienter med hypertoni.

Losartan

Hos patienter med mild till måttlig alkoholinducerad levercirros var plasmakoncentrationerna för losartan och dess aktiva metabolit efter peroral administrering 5 respektive 1,7 gånger högre än hos unga frivilliga män.

Farmakokinetikstudier visade att AUC för losartan hos japanska och hos icke-japanska friska manliga försökspersoner inte skiljer sig åt. Emellertid verkar det som AUC för karboxylsyrametaboliten (E-3174) skiljer sig mellan de två grupperna med en ungefärlig 1,5-faldig högre exponering hos japanska försökspersoner än hos icke-japanska försökspersoner. Den kliniska betydelsen av dessa resultat är inte känd.

Varken losartan eller den aktiva metaboliten kan elimineras genom hemodialys.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Den toxiska potentialen för kombinationen losartan/hydroklortiazid utvärderades i toxicitetsstudier med upp till 6 månaders kronisk behandling i rått och hund efter oral administrering. De observerade effekterna i dessa studier med kombinationen kom huvudsakligen från losartan-komponenten. Administrering av kombinationen losartan/hydroklortiazid inducerade en minskning av röda blodkroppsp parametrar (erytrocyter, hemoglobin, hematokrit), förhöjda värden av S-urea-N, en minskning av hjärtvikten (utan en histologisk korrelation) och gastrointestinala förändringar (lesioner, sår, erosion, blödningar i magsäckslemhinnan). Man såg inga tecken på teratogenicitet hos rått eller kanin som behandlades med kombinationen losartan/hydroklortiazid. Reproduktionstoxicitet hos rått, visad genom en lätt ökad förekomst av övertaliga revben hos F_1 -avkomman, observerades när honrättor behandlades före och under dräktigheten. Liksom

observerad i andra studier med losartan i monoterapi, förekom allvarliga fetala- och neonatala effekter, inkluderande renal toxicitet och fosterdöd, när dräktiga råttor behandlades med kombinationen losartan/hydroklortiazid under sen dräktighet och/eller laktation.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Majsstärkelse, pregelatiniserad

Cellulosa, mikrokristallin

Laktosmonohydrat

Magnesiumstearat

Filmdragering:

Hypromellos

Makrogol 4000

Kinolingult (E104)

Talk

Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

HDPE tablettburk:

Hållbarheten av bruten förpackning är 100 dagar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Al/PVC/PVDC genomskinliga blisterförpackningar i en kartong.

Förpackningsstorlekar:

50 mg/12,5 mg: 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 och 112 filmdragerade tabletter.

100 mg/25 mg: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 och 112 filmdragerade tabletter.

Polyeten (HDPE, vit) tablettburk med en säkerhetsförsegling av polypropen (PP, vit) skruvförslutning:

50 mg/12,5 mg och 100 mg/25 mg: 100 filmdragerade tabletter, i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto
Slovenien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

50 mg/12,5 mg: 41917
100 mg/25 mg: 41918

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2009-12-04/2011-04-02

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-11-30